


both the **amended** international application and the translation have 20 claims. The originally filed international application had 21 claims. The international application was amended at a later stage to contain 20 claims. Applicants enclose herein the amendment to the international application which shows that the amended international application has 20 claims.

Applicants believe the requirements for acceptance under 35 USC § 371 have been met and a favorable response is solicited.

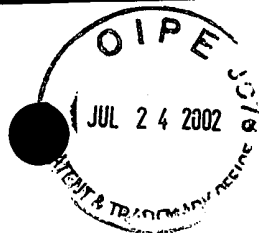
Please charge any shortage in fees due in connection with the filing of this paper, including Extension of Time fees to Deposit Account No. 11-0345. Please credit any excess fees to such deposit account.

Respectfully submitted,

KEIL & WEINKAUF


Herbert B. Keil
Reg. No. 18,967

1350 Connecticut Ave., N.W.
Washington, D.C. 20036
(202)659-0100
HBK/DSK/kas



An das
Europäische Patentamt

80298 München

10. September 2001

Internationale Patentanmeldung Nr. PCT/EP0/07370
Anmelder: BASF Aktiengesellschaft und Forschungszentrum Jülich GmbH
Unser Zeichen: Fi/CJ FZJ 9909 PCT
Bez.: PCT-Prüfungsbescheid vom 23.07.01

In obiger Angelegenheit werden auf den Bescheid des Europäischen Patentamtes vom 23.07.01 anliegend

neue Patentansprüche 1-20 überreicht.

Die neuen Patentansprüche 1-20 sollen die Patentansprüche 1-21, der ursprünglich eingereichten Fassung ersetzen. Dabei wurden folgende Änderungen vorgenommen:

Die Ansprüche 1-5 wurden wunschgemäß auf einen „ein- oder mehrzelligen Mikroorganismus“ beschränkt.

In Anspruch 1 wurde die Formulierung „dessen Enzymaktivität bezüglich der NAD(P)H-Bildung“ durch „er eine Aktivität eines NAD(P)H-bildenden Enzyms aufweist, die“ ersetzt. Eine entsprechende Offenbarung findet sich in der Beschreibung auf Seite 4, Zeile 5-8.

In Anspruch 6 wurden zwei Rechtschreibfehler korrigiert (Isocitratdehydrogenase; Allelvariationen). Ferner wurde zur Klarstellung der Zusatz „(SEQ ID No. 2)“ zu Figur 11 aufgenommen. Eine entsprechende Offenbarung findet sich in der Beschreibung auf Seite

11, Zeile 29-34 sowie durch die im PatentIn-Format offenbarte Nukleotid- und Aminosäure-Sequenz der Isocitratdehydrogenase, die als Figur 11 zu bezeichnen ist.

In den Ansprüchen 7 und 8 wurde zur Klarstellung der Zusatz „(SEQ ID No. 1)“ zu Figur 11 aufgenommen. Eine entsprechende Offenbarung findet sich auch hier in der Beschreibung auf Seite 11, Zeile 29-34 sowie durch die im PatentIn-Format offenbarte Nukleotid- und Aminosäure-Sequenz der Isocitratdehydrogenase, die als Figur 11 zu bezeichnen ist.

Ferner wurde in Anspruch 7 „oder einer im wesentlichen gleich wirkenden DNA-Sequenz“ ersatzlos gestrichen.

Die ursprünglichen Ansprüche 9 und 10 wurden zu dem neuen Anspruch 9 zusammengefaßt. Hierbei wurde der Begriff „zugeordneten regulatorischen Gensequenzen“ zur Klarstellung durch „operativ verknüpfte regulatorische Sequenzen“ ausgetauscht. Eine sinngemäße Offenbarung findet sich auf Seite 7, Zeile 19-30 der Beschreibung.

Die Numerierung der nachfolgenden Ansprüche wurde entsprechend angepaßt.

In dem neuen Anspruch 11 wurde zur Klarstellung der Begriff „Transformierter Organismus“ durch „Genetisch veränderter Mikroorganismus“ ersetzt. Dies ist auf Seite 4, Zeile 15 und 16 der Beschreibung offenbart. Ferner wurde der guten Ordnung halber der Zusatz „zur *biotechnischen* Herstellung“ vorgenommen. Außerdem wurde zur Charakterisierung des genetisch veränderten Mikroorganismus der Zusatz „welches im Vergleich zu dem entsprechend nicht genetisch veränderten Mikroorganismus verstärkt exprimiert wird und/oder deren Kopienzahl erhöht ist.“ vorgenommen. Eine entsprechende Offenbarung ist auf Seite 5, Zeile 9-32 der Beschreibung gegeben. Die Formulierung „oder eine Gen-Struktur nach Anspruch 10“ wurde gestrichen und in den neuen Anspruch 12 aufgenommen.

Der neue Anspruch 12 enthält die Formulierung „oder eine Gen-Struktur nach Anspruch 10“ aus dem ursprünglichen Anspruch 12 sowie den Wortlaut aus dem ursprünglichen Anspruch 13.

Der neue Anspruch 13 ist sinngemäß durch die Beschreibung auf Seite 4, Zeile 20-26 gestützt und wurde eingefügt, um der Vielfalt der erfindungsgemäß genetisch veränderten Mikroorganismen gerecht zu werden.

In den neuen Ansprüchen 14, 15 und 18-20 wurde wunschgemäß „Organismus“ durch „Mikroorganismus“ ersetzt.

Der neue Anspruch wurde der guten Ordnung halber die Formulierungen „biotechnischen“ und „oder 11 bis 13“ ergänzt.

In dem neuen Anspruch 15 wurde die Formulierung „er so verändert wird, daß dessen Enzymaktivität bezüglich der NAD(P)H-Bildung höher ist als derjenige eines Wildtyps der Species *Ashbya gossypii* ATCC10895“ durch den Ausdruck „durch gentechnische Methoden die Aktivität eines NAD(P)H-bildenden Enzyms im Vergleich zu derjenigen eines Wildtyps der Species *Ashbya gossypii* ATCC10895 erhöht wird“ ersetzt. Hierbei handelt es sich um eine Zusammenfassung der ursprünglichen Ansprüche 15 und 16, die durch die Beschreibung auf Seite 3, Zeile 32 bis Seite 5, Zeile 32 gestützt ist.

In dem neuen Anspruch 16 ist zur Klarstellung der Begriff „Veränderung des Organismus“ durch „Erhöhung der Enzymaktivität“ ersetzt worden.

In dem neuen Anspruch 17 wurde zur Klarstellung des Begriffs „durch die Änderung des endogenen Isocitrat-Dehydrogenase-Gens ein Enzym mit erhöhter Aktivität“ die Formulierung „die Erhöhung der Enzymaktivität durch eine gesteigerte katalytische Aktivität und/oder eine verringerte Hemmbarkeit gegenüber Inhibitoren“ ersetzt. Eine entsprechende Offenbarung ist auf Seite 4, Zeile 20-26 gegeben.

In dem neuen Anspruch 19 wurde die Formulierung „und der Gen-Struktur nach Anspruch 10“ ersatzlos gestrichen und in den neuen Anspruch 20 eingebracht.

Der neue Anspruch 20 wurde um die Formulierung „und der Gen-Struktur nach Anspruch 10“ ergänzt.

Es wird höflichst gebeten, die Prüfung auf der Basis der neuen Patentansprüche 1-20 sowie der folgenden Argumente fortzusetzen:

Ferner wird zu dem Prüfungsbescheid wie folgt Stellung genommen:

1) Begriffsklärung

- a) Unter dem Begriff „Allelvariation“ in Anspruch 6 sind Varianten der kodierenden Nukleotidsequenz zu verstehen, die bei der Ableitung einer Nukleotidsequenz von einer Aminosäuresequenz durch die Degeneriertheit des genetischen Codes oder durch Deletion, Insertion oder Substitution von Nukleotiden entstehen können. Die enzymatische Aktivität der Isocitratdehydrogenase bleibt jedoch erhalten. Die von dem

jeweiligen Organismus bevorzugte „codon usage“ oder Vorgehensweisen zur Deletion, Insertion oder Substitution von Nukleotiden sind dem Fachmann geläufig.

- b) Aufgrund des neuen Anspruchs 7 sollten die Bedenken hinsichtlich der Begrifflichkeit „im wesentlichen gleich wirkende DNA-Sequenz“ nicht mehr bestehen.
- c) Der Begriff „im wesentlichen gleich wirkende DNA-Sequenz“ in dem ursprünglichen und neuen Anspruch 8 ist auf Seite 7, Zeile 10-16 definiert. Hierbei ist im Sinne der Erfindung insbesondere eine Promotorsequenz bevorzugt, die in ihrer Wirksamkeit erhöht ist und dadurch zu einer verstärkten Expression des Isocitratdehydrogenase-Gens führt.

2) Hinsichtlich der Erfordernisse des Art. 6 PCT sei folgendes angemerkt.

- a) Der Begriff „mit diesem zugeordnete regulatorische Gensequenzen“ in dem ursprünglichen und neuen Anspruch 9 sind in der Beschreibung der vorliegenden Erfindung auf Seite 7, Zeile 8-30 offenbart. Hierbei handelt es sich um Promotoren oder Enhancer, die mit dem erfindungsgemäßen Gen operativ verknüpft sind, d.h. derart zugeordnet sind, das sie ihre bestimmungsgemäße Funktion ausführen können. Die entsprechenden Vorgehensweisen sind dem Fachmann geläufig.
- b) Der Begriff „Gen-Struktur“ in dem ursprünglichen Anspruch 10 (jetzt neuer Anspruch 9) ist durch die Beschreibung auf Seite 7, Zeile 27-30 und die Zusammenfassung der ursprünglichen Ansprüche 9 und 10 nunmehr klar und deutlich definiert. Die Genstruktur enthält gegenüber dem erfindungsgemäßen Gen zusätzliche regulatorische Gensequenzen.
- c) Der Begriff „Änderung“ ist in der Beschreibung auf Seite 4, Zeile 24-30 offenbart und eindeutig definiert.

3) Neuheit und erfinderische Leistung

Der Druckschrift D1 (Henke et al., J. of Biol. Chem., Bd. 273, Nr. 6, 1998, Seiten 3702-3711) lag die Aufgabe zugrunde, ein NADPH-regenerierendes System in Peroxisomen der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* zu identifizieren.

Hierzu offenbart die D1 die Isolierung eines weiteren Isoenzym einer Isocitratdehydrogenase aus der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*. Durch einen reversen genetischen Ansatz (Isolierung des Protein, partielle Aminosäuresequenzierung, Erstellung einer degenerierten Nukleotidsequenz zur Klonierung des entsprechenden Gens) wurde ein Gen kodierend für ein Protein einer NADP-abhängigen Isocitratdehydrogenase (Idp3p) aus den Peroxisomen der Hefe *S. cerevisiae* isoliert, charakterisiert und funktionell analysiert. Hierbei wurde u.a. die heterologe Expression des Gens in dem Bakterium *E. coli* beschrieben. Diese heterologe Genexpression diente jedoch ausschließlich zum funktionellen Nachweis, daß es sich bei dem isolierten Protein auch tatsächlich um eine

Isocitratdehydrogenase handelt. Dieser Enzymtest wäre nämlich aufgrund weiterer Isoenzyme in der Hefe *S. cerevisiae* (Idp1p und Idp2p) nicht ohne größeren Aufwand (gezielte Inaktivierung dieser Isoenzyme) eindeutig möglich.

Über die Höhe des tatsächlich in der Zelle erreichten NADP-Gehalts wird in der D1 keinerlei Aussage getroffen. Ferner ist weder ein Verfahren zur Herstellung von Riboflavin in der D1 offenbart, noch gibt die D1 Hinweise auf ein solches Verfahren.

Im Gegensatz dazu lag der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, die biotechnologische Produktion des Vitamins B2 (Riboflavin) gegenüber bislang bekannten Herstellungsverfahren zu verbessern. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß ein Organismus, d.h. ein Mikroorganismus, Pilz, eine Pflanze oder ein Tier zur Verfügung gestellt wird, bei dem die NADP(H)-Bildung im Vergleich zu dem Wildtyp *Ashbya gossypii* ATCC 10895 gesteigert ist. D.h. die in den zuvor genannten Organismen gebildete Menge an NADP(H) ist höher als der eigentliche Bedarf an NADP(H), der zur Aufrechterhaltung des Metabolismus erforderlich ist. Dies wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, daß eine Enzymaktivität, die für die Bildung von NADP(H) zuständig ist, erfindungsgemäß bevorzugt die Isocitratdehydrogenase, erhöht ist.

Die direkte Isolierung einer neuen Isocitratdehydrogenase, nämlich aus dem Pilz *Ashbya gossypii*, ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die entsprechende Aminosäuresequenz sowie die durch sie kodierte Nukleotidsequenz ist durch die vorliegende Erfindung offenbart. Nach Übertragung des erfindungsgemäßen Isocitratdehydrogenase-Gens in *Ashbya gossypii* ist aufgrund einer erhöhten Isocitratdehydrogenase-Aktivität eine wesentlich höhere Riboflavinproduktion meßbar, als dies mit den bislang bekannten Organismen und Verfahren der Fall ist.

Zusammenfassend läßt sich somit sagen, daß die vorliegende Erfindung gegenüber der zitierten Druckschrift D1 neu ist und darüber hinaus auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht. Die Druckschrift D1 stellt lediglich einen allgemeinen, jedoch nicht den für die vorliegende Erfindung relevanten nächstliegenden Stand der Technik dar.

Es wird gebeten, die Erteilung der oben genannten Patentanmeldung mit den anliegenden neuen Patentansprüchen 1-20 in Aussicht zu stellen. Eine Anpassung der Beschreibung erfolgt umgehend, sobald die Gewährbarkeit der Ansprüche feststeht.

Sofern weitere Einwände bestehen, wird um einen weiteren kurzen Zwischenbescheid oder telefonische Rücksprache gebeten.

Anderenfalls wird gewünscht, dem Anmelder im Rahmen eines informellen Gesprächs Gelegenheit zur Erläuterung seiner Erfindung zu geben. Hilfsweise wird die Anberaumung eines Termins für eine mündliche Anhörung/Verhandlung beantragt.

Dr. Uwe Fitzner
Rechts- und Patentanwalt

Anlagen:

Neue Patentansprüche 1-20

Neue Patentansprüche 1-20 mit markierten Änderungen

1. Ein- oder mehrzelliger Mikroorganismus zur biotechnischen Herstellung von Riboflavin, **dadurch gekennzeichnet, daß** er eine Aktivität eines NAD(P)H-bildenden Enzyms aufweist, die höher ist als diejenige eines Wildtyps der Species *Ashbya gossypii* ATCC10895.
2. Ein- oder mehrzelliger Mikroorganismus nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** er eine erhöhte Isocitrat-Dehydrogenase-Aktivität aufweist.
3. Ein- oder mehrzelliger Mikroorganismus nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** er ein Pilz ist.
4. Ein- oder mehrzelliger Mikroorganismus nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** er ein Pilz aus der Gattung *Ashbya* ist.
5. Ein- oder mehrzelliger Mikroorganismus nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** er ein Pilz der Spezies *Ashbya gossypii* ist.
6. Isocitrat-Dehydrogenase-Gen mit einer für die in Fig. 11 (SEQ ID No. 2) angegebenen Aminosäuresequenz und deren Allelvariationen kodierenden Nukleotidsequenz.
7. Isocitrat-Dehydrogenase-Gen nach Anspruch 6 mit der Nukleotidsequenz von Nukleotid 1 bis 1262 gem. der Fig. 11 (SEQ ID No. 1).
8. Isocitrat-Dehydrogenase-Gen nach einem der Ansprüche 6 oder 7 mit einem vorgeschalteten Promotor der Nukleotidsequenz mit Nukleotid -661 bis -1 gem. der Fig. 11 (SEQ ID No. 1).
9. Gen-Struktur enthaltend ein Isocitrat-Dehydrogenase-Gen nach einem der Ansprüche 6 bis 8 sowie mit diesem operativ verknüpfte regulatorische Sequenzen.
10. Vektor enthaltend ein Isocitrat-Dehydrogenase-Gen nach einem der Ansprüche 6 bis 8 oder eine Gen-Struktur nach Anspruch 9.

11. Genetisch veränderter Mikroorganismus zur biotechnischen Herstellung von Riboflavin enthaltend in replizierbarer Form ein Isocitrat-Dehydrogenase-Gen nach einem der Ansprüche 6 bis 8, welches im Vergleich zu dem entsprechend nicht genetisch veränderten Mikroorganismus verstärkt exprimiert wird und/oder deren Kopienzahl erhöht ist.
12. Genetisch veränderter Mikroorganismus gemäß Anspruch 11 enthaltend eine Genstruktur nach Anspruch 9 oder einen Vektor nach Anspruch 10.
13. Genetisch veränderter Mikroorganismus nach einem der Ansprüche 11 oder 12 enthaltend eine Isocitrat-Dehydrogenase, die im Vergleich zu dem entsprechend nicht genetisch veränderten Mikroorganismus eine gesteigerte katalytische Aktivität und/oder eine verringerte Hemmbarkeit gegenüber Inhibitoren aufweist.
14. Verfahren zur biotechnischen Herstellung von Riboflavin, **dadurch gekennzeichnet, daß** ein Mikroorganismus gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 11 bis 13 eingesetzt wird.
15. Verfahren zur Herstellung eines Riboflavin produzierenden ein- oder mehrzelligen Mikroorganismus, **dadurch gekennzeichnet, daß** durch gentechnische Methoden die Aktivität eines NAD(P)H-bildenden Enzyms im Vergleich zu derjenigen eines Wildtyps der Species *Ashbya gossypii* ATCC10895 erhöht wird.
16. Verfahren nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Erhöhung der Enzymaktivität durch Austausch des Promotors und/oder Erhöhung der Genkopienzahl erzielt wird.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 oder 16, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Erhöhung der Enzymaktivität durch eine gesteigerte katalytische Aktivität und/oder eine verringerte Hemmbarkeit gegenüber Inhibitoren der Isocitrat-Dehydrogenase erzeugt wird.
18. Verwendung eines Mikroorganismus nach einem der Ansprüche 1 bis 5 sowie 11 bis 13 zur Herstellung von Riboflavin.

19. Verwendung eines Isocitrat-Dehydrogenase-Gens nach einem der Ansprüche 6 bis 8 zur Herstellung eines Mikroorganismus nach einem der Ansprüche 1 bis 5 sowie 11 bis 13.
20. Verwendung einer Gen-Struktur nach Anspruch 9 oder eines Vektors nach Anspruch 10 zur Herstellung eines Mikroorganismus nach einem der Ansprüche 1 bis 5 sowie 11 bis 13.

Neue Ansprüche 1-2 mit markierten Änderungen:

1. Ein- oder mehrzelliger [Organismus, insbesondere] Mikroorganismus[] zur biotechnischen Herstellung von Riboflavin,
dadurch gekennzeichnet, daß [dessen Enzymaktivität bezüglich der NAD(P)H-Bildung] er eine Aktivität eines NAD(P)H-bildenden Enzyms aufweist, die höher ist als diejenige eines Wildtyps der Species Ashbya gossypii ATCC10895.
2. Ein- oder mehrzelliger Organismus nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß er eine erhöhte Isocitrat-Dehydrogenase-Aktivität aufweist.
3. Ein- oder mehrzelliger Organismus nach einem der Ansprüche 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß er ein Pilz ist.
4. Ein- oder mehrzelliger Organismus nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß er ein Pilz aus der Gattung Ashbya ist.
5. Ein- oder mehrzelliger Organismus nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, daß er ein Pilz der Spezies Ashbya gossypii ist.
6. Isocitrat-Dehydrogenase-Gen mit einer für die in Fig. 11 (SEQ ID No. 2) angegebenen Aminosäuresequenz und deren Allelvariationen kodierenden Nukleotidsequenz.
7. Isocitrat-Dehydrogenase-Gen nach Anspruch 6 mit der Nukleotidsequenz von Nukleotid 1 bis 1262 gem. der Fig. 11 (SEQ ID No. 1). [oder einer im wesentlichen gleich wirkenden DNA-Sequenz.]
8. Isocitrat-Dehydrogenase-Gen nach einem der Ansprüche 6 oder 7 mit einem vorgeschalteten Promotor der Nukleotidsequenz mit Nukleotid -661 bis -1 gem. der Fig. 11 (SEQ ID No. 1) oder einer im wesentlichen gleich wirkenden DNA-Sequenz.
9. Gen-Struktur enthaltend ein Isocitrat-Dehydrogenase-Gen nach einem der Ansprüche 6 bis [9] 8 sowie mit diesem operativ verknüpfte regulatorische Sequenzen.
10. Vektor enthaltend ein Isocitrat-Dehydrogenase-Gen nach einem der Ansprüche 6 bis [9] 8 oder eine Gen-Struktur nach Anspruch [10] 9.

11. [Transformierter Organismus] Genetisch veränderter Mikroorganismus zur biotechnischen Herstellung von Riboflavin enthaltend in replizierbarer Form ein Isocitrat-Dehydrogenase-Gen nach einem der Ansprüche 6 bis [9] 8, welches im Vergleich zu dem entsprechend nicht genetisch veränderten Mikroorganismus verstärkt exprimiert wird und/oder deren Kopienzahl erhöht ist. [oder eine Gen-Struktur nach Anspruch 10].
12. [Transformierter Organismus] Genetisch veränderter Mikroorganismus nach Anspruch [12] 11 enthaltend eine Gen-Struktur nach Anspruch [10] 9 oder einen Vektor nach Anspruch [11] 10.
13. Genetisch veränderter Mikroorganismus nach einem der Ansprüche 11 oder 12 enthaltend eine Isocitrat-Dehydrogenase, die im Vergleich zu dem entsprechend nicht genetisch veränderten Mikroorganismus eine gesteigerte katalytische Aktivität und/oder eine verringerte Hemmbarkeit gegenüber Inhibitoren aufweist.
14. Verfahren zur biotechnischen Herstellung von Riboflavin, **dadurch gekennzeichnet, daß** ein Mikroorganismus gem. einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 11 bis 13 eingesetzt wird.
15. Verfahren zur Herstellung eines Riboflavin produzierenden ein- oder mehrzelligen Mikroorganismus, **dadurch gekennzeichnet, daß** [er so verändert wird, daß dessen Enzymaktivität bezüglich der NAD(P)H-Bildung höher ist als derjenige eines Wildtyps der Species Ashbya gossypii ATCC10895] durch gentechnische Methoden die Aktivität eines NAD(P)H-bildenden Enzyms im Vergleich zu derjenigen eines Wildtyps der Species Ashbya gossypii ATCC10895 erhöht wird.
16. Verfahren nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet, daß** die [Veränderung des Organismus] Erhöhung der Enzymaktivität durch Austausch des Promotors und/oder Erhöhung der Genkopienzahl erzielt wird.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 oder 16, **dadurch gekennzeichnet, daß** [durch die Änderung des endogenen Isocitrat-Dehydrogenase-Gens ein Enzym mit erhöhter Aktivität] die Erhöhung der Enzymaktivität durch eine gesteigerte katalytische Aktivität und/oder eine verringerte Hemmbarkeit gegenüber Inhibitoren der Isocitrat-Dehydrogenase erzeugt wird.

18. Verwendung eines Mikroorganismus nach einem der Ansprüche 1 bis 5 sowie 11 [und] bis [12] 13 zur Herstellung von Riboflavin.

19. Verwendung des Isocitrat-Dehydrogenase-Gens nach einem der Ansprüche 6 bis [9] 8 zur Herstellung eines Mikroorganismus nach einem der Ansprüche 1 bis 5 sowie 12 [und] bis 13.

20. Verwendung einer Gen-Struktur nach Anspruch [10] 9 oder eines Vektors nach Anspruch [11] 10 zur Herstellung eines Mikroorganismus nach einem der Ansprüche 1 bis 5 sowie 12 [und] bis 13.